

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-217359

(43) 公開日 平成11年(1999) 8月10日

(51) Int.Cl.⁶
C 0 7 C 227/42
229/24

識別記号

P I
C 0 7 C 227/42
229/24

審査請求 未請求 請求項の数10 O L (全 10 頁)

(21) 出願番号 特願平10-332307
(22) 出願日 平成10年(1998)11月24日
(31) 優先権主張番号 特願平8-322845
(32) 優先日 平 8 (1997)11月25日
(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000005968
三菱化学株式会社
東京都千代田区丸の内二丁目5番2号
(72) 発明者 森 頼昭
三重県四日市市東邦町1番地 三菱化学株
式会社四日市事業所内
(72) 発明者 加藤 尚樹
三重県四日市市東邦町1番地 三菱化学株
式会社四日市事業所内
(72) 発明者 永染 純子
三重県四日市市東邦町1番地 三菱化学株
式会社四日市事業所内
(74) 代理人 弁理士 長谷川 聡司

(54) 【発明の名称】 L-アスパラギン酸の晶析方法

(57) 【要約】

【課題】 アンモニウム等の不純物の取りこみの少ない
L-アスパラギン酸の晶析法を提供する。

【解決手段】 L-アスパラギン酸塩水溶液から酸析剤
存在下にL-アスパラギン酸を晶析する方法において、
L-アスパラギン酸析出時の過飽和度の指標ΔpHを
0.4以下にて行なうことを特徴とするL-アスパラギ
ン酸の晶析方法。

特開平11-217359

(2)

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 L-アスパラギン酸塩水溶液から酸析剤存在下にL-アスパラギン酸を晶析する方法において、L-アスパラギン酸析出時の過飽和度の指標 ΔpH を0.4以下とすることを特徴とするL-アスパラギン酸の晶析方法。

【請求項2】 酸析剤がマレイン酸又はフマル酸であることを特徴とする請求項1記載の晶析方法。

【請求項3】 酸析剤がフマル酸であり、 ΔpH が0.2以下であることを特徴とする請求項2記載の晶析方法。

【請求項4】 酸析剤がマレイン酸であり、 ΔpH が0.3以下であることを特徴とする請求項2記載の晶析方法。

【請求項5】 晶析方法が連続法であることを特徴とする請求項1記載の晶析方法。

【請求項6】 ΔpH が0.08以下であることを特徴とする請求項5記載の晶析方法。

【請求項7】 滞留時間が0.1～10時間であることを特徴とする請求項6記載の晶析方法。

【請求項8】 L-アスパラギン酸塩がL-アスパラギン酸アンモニウムを含む塩であることを特徴とする請求項1～7記載の晶析方法。

【請求項9】 L-アスパラギン酸塩がL-アスパラギン酸とアンモニウムとの比が0.5～2.0であるL-アスパラギン酸塩であることを特徴とする請求項8記載の晶析方法。

【請求項10】 得られるL-アスパラギン酸結晶中のアンモニウム塩のアンモニウムイオン換算量が600ppm以下であることを特徴とする請求項8または9記載の晶析方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、L-アスパラギン酸塩水溶液から酸析剤存在下にL-アスパラギン酸を晶析する方法において、高純度のL-アスパラギン酸を効率的に晶析すると共に、再現性よく得る方法に関するものである。

【0002】

【従来の技術】L-アスパラギン酸は医薬、食品添加物として需要が増加しているばかりか、各種キレート剤、各種ポリマー、界面活性剤等の機能化学品および医薬中間体の原料としても有用である。従来、L-アスパラギン酸アンモニウム水溶液からL-アスパラギン酸を晶析、単離する方法としては、硫酸、塩酸、硝酸など無機の強酸をアンモニウムイオンに対して当量加えて晶析、単離する方法が知られている。

【0003】また酵素処理後のL-アスパラギン酸アンモニウムをフマル酸により晶析するとともに副生するフマル酸アンモニウムを反応原料として再使用方法

2

(特開平8-33492、同8-33493、同6-234713各号公報)、L-アスパラギン酸アンモニウム水溶液をマレイン酸により晶析するとともに副生するマレイン酸アンモニウムを異性化した後、反応原料として再使用方法(US4560653、特開平8-33491公報)が提案されている。

【0004】しかしこれらの方法は、いずれも得られるL-アスパラギン酸製品中には酸析剤として用いた酸の塩を多く含み、高純度のL-アスパラギン酸製品を得るためには、晶析操作に引き続いて大量のリンスや再結晶等の操作が必要であった。またL-アスパラギン酸製品等は、晶析時のL-アスパラギン酸、酸析剤の量だけでなく、攪拌条件等により影響を受け、高純度のL-アスパラギン酸製品を再現性よく得ること、特にスケールアップ等をする場合に異なる装置間で一定の品質を保持することは困難であった。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、L-アスパラギン酸塩水溶液から酸析剤存在下に高純度のL-アスパラギン酸を効率よく晶析する方法を提供すると共に、高純度のL-アスパラギン酸製品を再現性よく得ることができる簡便な晶析方法を提供しようとするものである。

【0006】

【課題を解決するための手段】すなわち、本発明の要旨は、L-アスパラギン酸塩水溶液から酸析剤存在下にL-アスパラギン酸を晶析する方法において、L-アスパラギン酸析出時の過飽和度の指標 ΔpH を0.4以下とすることを特徴とするL-アスパラギン酸の晶析方法に関するものである。本発明の方法によれば、効率的に高純度のL-アスパラギン酸製品を得ることができる。またスケールアップ等において異なる装置を用いた場合でも高純度のL-アスパラギン酸製品を再現性よく得ることができる。

【0007】

【発明の実施の形態】(L-アスパラギン酸塩水溶液)本発明に用いるL-アスパラギン酸塩としては、通常L-アスパラギン酸のアルカリ金属塩またはアンモニウム塩であり、好ましくは、アンモニウム塩である。アルカリ金属としては、Na、K等である。

【0008】L-アスパラギン酸塩水溶液は、フマル酸アンモニウム水溶液またはマレイン酸アンモニウム水溶液から酵素反応により得られたL-アスパラギン酸アンモニウム水溶液をそのまま用いても、また得られたL-アスパラギン酸アンモニウム水溶液にアルカリ金属水酸化物を加え、アンモニウムを除去して得られるL-アスパラギン酸アルカリ金属塩水溶液を用いてもよいが、その製法は特に限定されるものではない。

【0009】フマル酸アンモニウム水溶液からL-アスパラギン酸アンモニウム水溶液を酵素反応により得る方

(3)

特開平11-217359

3

法としては、アスパルターゼあるいはアスパルターゼを産生する微生物で酵素処理する方法が広く知られているが、種々の処理方法のうち特に限定されるものではない。フマル酸アンモニウム水溶液は、化学合成で得られたフマル酸にアンモニア水を加えて調整したものを用いてもよいし、またL-アスパラギン酸アンモニウム水溶液からフマル酸を添加することによりL-アスパラギン酸を晶析、回収する際、副生するフマル酸アンモニウム水溶液を用いてもよい。

【0010】一方マレイン酸アンモニウム水溶液からL-アスパラギン酸アンモニウム水溶液を酵素反応により得る方法としては、二種類の酵素すなわちマレイン酸イソメラーゼとアスパルターゼもしくはそれらを産生する微生物で酵素処理する方法があるが、種々の処理のうち特に限定されるものではない。マレイン酸アンモニウム水溶液は、化学合成で得られたマレイン酸にアンモニア水を加えて調整したものを用いてもよいし、またL-アスパラギン酸アンモニウム水溶液からマレイン酸を添加することによりL-アスパラギン酸を晶析、回収する際、副生するマレイン酸アンモニウム水溶液を用いてもよい。

【0011】本発明に用いるL-アスパラギン酸塩水溶液は、その調整方法により異なるが、通常L-アスパラギン酸、L-アスパラギン酸モノ塩及びL-アスパラギン酸ジ塩の混合物からなり、例えばアンモニウム塩の場合は、アンモニウムイオンとL-アスパラギン酸塩のモル比は、通常0.5～2.0の範囲で、好ましくは1.0～1.6の範囲である。またL-アスパラギン酸塩濃度は50～800g/L、好ましくは100～500g/Lである。濃度が低すぎると晶析時のL-アスパラギン酸回収率が低く、また逆に高すぎると晶析時のスラリー濃度が上がり操作に支障をきたす。

【0012】(酸析剤)本発明の晶析では、L-アスパラギン酸塩と酸析剤から、L-アスパラギン酸と酸析剤の酸強度の差を利用し、塩の交換を行い、生成したL-アスパラギン酸を固体として、また副生する酸析剤の塩を水溶液として回収する。本発明で用いる酸析剤としては、L-アスパラギン酸より酸強度の強い酸であれば、硫酸、塩酸、硝酸などの無機酸でも、有機酸でも良く、特に限定されない。効率的に晶析を行なうためには、酸強度が強い方が好ましい。

【0013】酸析剤の使用量は、原料となるL-アスパラギン酸塩の種類、酸析剤の種類にもよるが、L-アスパラギン酸塩に対して2倍当量以下で、かつ添加した酸析剤およびその塩の濃度が飽和溶解度以下となる範囲が適当である。例えば酸析剤が硫酸、塩酸のような強酸であり、酸析剤およびその塩の飽和溶解度が大きい場合は、添加する酸析剤の量はL-アスパラギン酸塩中のカルボン酸塩部分に対し当量でよい。この様なケースでは、塩の交換は、ほぼ当量で進行するため、当量以下の

4

酸析剤を加えても無意味である。また、アンモニア損失を低減するために晶析スラリーのろ液をリサイクル使用するのは無機酸塩が蓄積するため困難で、廃液として処理する必要がある。一方、酸析剤としてマレイン酸またはフマル酸を用いると、塩交換で生じるそれぞれのアンモニウム塩がL-アスパラギン酸の製造原料としてリサイクル使用できるので工業的には好ましい。

【0014】酸析剤がマレイン酸の場合は、マレイン酸及びそのアンモニウム塩の飽和溶解度が大きいので、添加する酸析剤の量に特に制限はなく、晶析の効率から考えると、L-アスパラギン酸アンモニウム塩のカルボン酸塩部分に対して当量以上添加するのが好ましい。このマレイン酸の使用量が少なすぎると、L-アスパラギン酸収率が低すぎ、また多すぎても、L-アスパラギン酸収率に差が見られず無意味である。リサイクルプロセスの場合には、塩交換で生じるマレイン酸アンモニウム塩の反応系内の濃度がリサイクル回数が増えるに従い高くなり、安定に運転できなくなるため、L-アスパラギン酸アンモニウム塩に対し、0.5～1.0倍モル、望ましくは、0.7～0.9倍モルが好ましい。

【0015】フマル酸の様に酸析剤およびそのアンモニウム塩の飽和溶解度が小さい場合は、添加した酸析剤およびそのアンモニウム塩の濃度が飽和溶解度以下となる範囲、例えばフマル酸においては、フマル酸の全使用量はL-アスパラギン酸アンモニウム塩に対し0.1倍モル以上0.85倍モル未満、好ましくは0.1倍モル以上0.8倍モル未満、更に好ましくは0.2倍モル以上0.8倍モル未満となる。フマル酸の使用量が少なすぎると、L-アスパラギン酸回収率が低すぎ、また使用量が多すぎると、フマル酸およびそのアンモニウム塩の飽和溶解度が低いため、飽和溶解度以上のフマル酸およびそのアンモニウム塩はL-アスパラギン酸と共に沈殿し、得られるL-アスパラギン酸の純度を低下させる。また、フマル酸は、フマル酸およびそのアンモニウム塩の飽和溶解度が小さいものの、酸強度がマレイン酸よりも大きく、リサイクルプロセスの構築においては、より好ましい酸析剤である。フマル酸は、熱安定性の点からもマレイン酸より好ましい。

【0016】酸析剤を添加する温度は、0～90℃、好ましくは20～80℃で行なう。低温下でL-アスパラギン酸の晶析を行なうと、得られる結晶が細かくなりすぎ固液分離時の残液率が高く、リンスで十分な効果が得られず、母液が固体に付着残留し、L-アスパラギン酸純度の低下を招く。一方あまり高温下で晶析を行っても得られるL-アスパラギン酸結晶形状、サイズに大差がなく意味がない。

【0017】(晶析操作) L-アスパラギン酸塩水溶液のpHは、組成によって異なるが、中性またはアルカリ性であり、酸析剤を添加していくと、pHは下がって

(4)

特開平11-217359

5

く、ところでL-アスパラギン酸の飽和溶解度は、等電点($pI=2.8$ ($25^{\circ}C$))で極小値をもち、 $pH > pI$ の場合には、 pH の低下に伴い低下する。従って酸析剤の添加により、 pH が下がるに従い、水溶液中のL-アスパラギン酸はやがて飽和状態に達する。

【0018】しかしL-アスパラギン酸が析出を始めるのは、一般に水溶液中のL-アスパラギン酸濃度が飽和溶解度に達した時点ではなく、それよりもさらに低い pH の時点、すなわち過飽和状態からである。本発明では、晶析操作において、 pH を指標に、L-アスパラギン酸析出時の過飽和度(ΔpH)を所定値以下とすることにより、高純度のL-アスパラギン酸を効率的に得るものである。

【0019】本発明における ΔpH とは、過飽和度の指標であり、酸析剤の添加により、L-アスパラギン酸の析出が開始又は進行している状態の pH とその後平衡状態に至り安定した状態の pH との差を表すものである。 ΔpH はL-アスパラギン酸の析出が開始又は進行している状態のL-アスパラギン酸濃度とその後平衡状態に至り安定したときのL-アスパラギン酸濃度の差 ΔC と相関関係がある。 ΔC と ΔpH の関係は、L-アスパラギン酸塩組成、酸析剤種とその濃度、温度等晶析条件により異なるが、 ΔpH を0.4以下としたとき、 ΔC は通常 50 g/L 以下である。しかし ΔC を指標にするためには、L-アスパラギン酸濃度の液体のクロマトグラフィー等による測定が必要であり pH の測定に比べ操作がより煩雑であるので、 ΔpH を指標とする。本晶析方法では、回分晶析操作、連続晶析操作に関わらず、L-アスパラギン酸析出時の過飽和度の指標 ΔpH を0.4以下とすることにより、アンモニウム塩等の不純物の取

込が少なく高純度のL-アスパラギン酸を晶析、回収することができる。

【0020】 ΔpH が大きすぎるとL-アスパラギン酸析出過程において多量の不純物を取り込み、L-アスパラギン酸製品の純度低下を招くので好ましくない。ここでいう不純物としては、添加する酸析剤とそのアンモニウム塩が主であり、L-アスパラギン酸を各種キレート剤、各種ポリマー、界面活性剤等の機能化学品および医薬品中間体の原料として使用する際に、これら不純物、特にアンモニウム塩含量がより少ない方が好ましい。アンモニウム塩含量として好ましいのは、L-アスパラギン酸に対してアンモニウム塩のアンモニウムイオン換算量が 600 ppm 以下、より好ましくは、 500 ppm 以下、さらに好ましくは 400 ppm 以下、特に好ましくは 200 ppm 以下である。晶析操作は、一般に、回分晶析操作と連続晶析操作があるが、特に限定するものではない。以下両操作方法について述べる。回分晶析操作では、通常、L-アスパラギン酸塩水溶液に酸析剤の全量を一括添加するのではなく、間欠的または連続的に加えていく。

6

【0021】L-アスパラギン酸塩水溶液に酸析剤を添加すると、L-アスパラギン酸塩水溶液の pH は下がり、やがてL-アスパラギン酸は過飽和状態に至る。過飽和状態からL-アスパラギン酸の析出が始まるが、酸析剤の添加を停止すると、L-アスパラギン酸の析出進行に伴い pH は逆に上昇し、やがて平衡状態に達する。同様に既にL-アスパラギン酸が析出したL-アスパラギン酸スラリーに酸析剤を添加した場合でも、時間の経過と共に水溶液中に溶解しているL-アスパラギン酸の析出が進行し、酸析剤の添加を止めればL-アスパラギン酸の析出とともに pH は徐々に上昇し、やがて平衡状態に至り安定する。

【0022】回分晶析における本発明の方法では、L-アスパラギン酸の結晶の析出開始時のみならず、析出が進行している状態で、常に ΔpH を0.4以下となる様に行なう。特に酸析剤がフマル酸の場合は ΔpH 0.2以下が好ましく、酸析剤がマレイン酸の場合は ΔpH 0.3以下が好ましい。ただし結晶の析出開始時の ΔpH が特に重要である。特に好ましい ΔpH としては、 ΔpH 0.08以下である。

【0023】析出開始時および析出が進行している中で常に ΔpH を0.4以下の範囲で行なうには、L-アスパラギン酸の析出開始時の pH を正確にコントロールすることが重要である。さらにL-アスパラギン酸の析出が進行している状態では、酸析剤を間欠的または連続的に添加するのが好ましい。通常、酸析剤の添加は30分以上かけて少量ずつ添加するのが好ましい。酸析剤を一括添加した場合には、L-アスパラギン酸析出時の ΔpH が大きくなってしまい好ましくない。

【0024】L-アスパラギン酸の析出開始時の ΔpH を小さく保つには、析出を始めさせたい pH において、L-アスパラギン酸結晶を種晶として添加する方法が望ましい。種晶として添加するL-アスパラギン酸結晶は、どのような製法によるL-アスパラギン酸結晶でもよい。また添加する種晶の量は、晶析回収されるL-アスパラギン酸結晶に対して0.01~30重量%、好ましくは0.1~5重量%である。種晶が少なすぎると、L-アスパラギン酸の晶析速度が遅く、種晶の効果が充分でなく、過飽和度のコントロールが難しくなる。逆に多すぎても晶析速度には大差が見られず無意味である。

【0025】連続晶析操作では、通常アスパラギン酸塩水溶液と酸析剤を晶析槽に連続供給し、塩交換を連続的にを行い、L-アスパラギン酸結晶と、副生する酸析剤の塩を含む水溶液からなるスラリーを連続的に得るため、反応器内の pH はほぼ一定に保たれている。しかしながら、この場合でも、晶析槽内から抜き出したスラリーを温度一定下で十分時間を経過させると、L-アスパラギン酸析出が進行すると共に pH は徐々に上昇して、やがて平衡状態に達する。すなわち、反応器内の pH とこの平衡状態での pH との差が ΔpH である。

(5)

特開平11-217359

7

8

【0026】連続晶析操作では、滞留時間等の操作条件にもよるが、一般に回分晶析に比べると小さい過飽和度で晶析操作が可能であり、効率よく、高純度のL-アスパラギン酸を得ることができ、より望ましい操作である。上記晶析槽での滞留時間は、通常、0.1～10時間、好ましくは0.5～5時間である。平均滞留時間が短すぎるとL-アスパラギン酸の析出が十分でなく、収率が低くなり、逆に長すぎると収率・品質等に差は見られず、無意味に晶析槽が大きくなるだけである。

【0027】また、連続晶析操作でも、晶析槽を複数用い、酸析剤の添加を多段に分けて行なうことにより、より過飽和度の小さい操作となり望ましい。尚、晶析中のpHの測定方法としては、特に制限はなく、pHメーターの電極を晶析槽に設置して経時変化を測定することが挙げられる。上記晶析方法において、従来の方法とは異なる高純度のL-アスパラギン酸結晶が得られる理由は、L-アスパラギン酸析出過程における過飽和度の制御により、L-アスパラギン酸の析出速度が適当に制御され、結晶析出過程における不純物の取込の小さいL-アスパラギン酸結晶を得ることが可能となるためと考えられる。

【0028】酸析剤をすべて添加し、スラリーが平衡状態に達し、pHが安定したところで、必要に応じてスラリーをさらに冷却することにより、L-アスパラギン酸回収率を上げることができる。その際の冷却温度は0～60℃、好ましくは10～50℃である。

【0029】(固液分離) 晶析で得られたスラリーは、固液分離してL-アスパラギン酸ウェットケーキおよび濾液を回収する。分離操作は、スッチェ、遠心分離等の常法により行なう。操作は通常、0～80℃、好ましくは10～50℃で行なう。温度が高すぎるとL-アスパラギン酸の飽和溶解度が高くなるため、L-アスパラギン酸回収率が低下してしまう。一方低すぎると、スラリーの粘性が高く、取扱が困難だけでなく、酸析剤および/またはその塩がL-アスパラギン酸とともに回収される可能性があり、好ましくない。

【0030】さらに高純度のL-アスパラギン酸製品を得るには固液分離で得られたウェットケーキを水でリンスするのが好ましい。リンスに用いる水の量は、特に限定はしないが、ウェットケーキに対して10重量倍以下であり、好ましくは、5重量倍以下である。リンス量が少なく洗浄効果が充分でなく、逆に多すぎても洗浄効果に差が見られないばかりか、L-アスパラギン酸ロスにつながる。リンス水の温度についても特に限定するものではない。

【0031】(乾燥) 固液分離で得られたL-アスパラギン酸ウェットケーキは、乾燥し、L-アスパラギン酸製品を得ることができる。乾燥方法は、特に限定されるものではなく、温風乾燥、流動乾燥等の常法により行なう。また乾燥は常圧で行っても、減圧で行っても良く、

その温度は、通常20～150℃で行なう。

【0032】

【実施例】以下に実施例を挙げて、本発明を具体的に説明する。尚、L-アスパラギン酸、マレイン酸およびフマル酸の分析は、高速液体クロマトグラフィーにより分析した。製品中のアンモニウム塩含量は、アンモニウムイオン(以下NH₄⁺と略記する。)として、硫酸塩含量は硫酸イオンとして、イオンクロマトグラフィーにより定量した。またpHは、堀場製作所製pH一本電極およびpHメーターを用い測定した。

【0033】【参考例1】

(L-アスパラギン酸アンモニウム水溶液の調整) 通常の培養方法により得たアスパルターゼ活性を有するプレビバクテリウム・フラバム MJ-233-AB-41 (FERM BP-1498) の限界濾過膜(旭化成社製-ACV-3050)による濃縮菌体40kg(湿菌体50重量%)を、原料(フマル酸35kgおよび25%アンモニア水47kgに、水を加えて全量を200Lとした水溶液;pH9)に添加して、45℃で24時間反応させた。反応終了後、限界濾過膜により菌体を除去し、得られた濾液を分析したところ、L-アスパラギン酸(以下、ASPと略す)が200g/L、フマル酸が0.5g/L、NH₄⁺が35.2g/L(NH₄⁺/ASPモル比は1.30)、pHは9(25℃)であった。

【0034】【実施例1】参考例1で調整したL-アスパラギン酸アンモニウム水溶液200mLを、邪魔板、攪拌機、温度計、pH電極を予め設置した容量300mLの外部ジャケット付きセパラブルフラスコ内に仕込み、ジャケットに温水を流し、攪拌下、内温を60℃に保温した。温度が60℃でL-アスパラギン酸アンモニウム水溶液のpHは8.48であった。

【0035】L-アスパラギン酸アンモニウム水溶液に試薬特級フマル酸の粉末を徐々に添加していくとpHは下がっていき、フマル酸10.5g(フマル酸/L-アスパラギン酸アンモニウムのASP換算値=0.30倍モル)を添加したところでpHが4.65となった。ここで、食品添加物用ASP0.5gを種晶として添加し、ASPの晶析を開始した。

【0036】ここでASPは徐々に析出し、それに伴い、pHが徐々に増加した。約30分間放置すると、pHは4.75で安定した(ΔpH=0.10)。さらにフマル酸を、ΔpH≤0.10となるように徐々に添加していき、最終的にトータルとしてフマル酸20.9g(フマル酸/L-アスパラギン酸アンモニウムのASP換算値=0.6倍モル)を添加した。その後約30分間放置したところpHは4.60で安定した。

【0037】スラリーはさらに一時間かけ30℃まで冷却し、さらに30分間30℃で保温した。最終的に得られたスラリーは、スッチェで固液分離し、さらに蒸留水

特開平11-217359

10

(6)

9

100mLでリンス、減圧下、約60℃で乾燥したところ、24.0gの白色固体を得た。得られた固体は、ASPが99.7重量%、フマル酸0.26重量%、NH₄⁺0.04重量%を含んでいた。L-アスパラギン酸回収率は、60%であった。

【0038】〔実施例2〕参考例1で調整したL-アスパラギン酸アンモニウム水溶液200mLを、邪魔板、攪拌機、温度計、pH電極を予め設置した容量300mLの外部ジャケット付きセパラブルフラスコ内に仕込み、ジャケットに温水を流し、攪拌下、内温を60℃に

保温した。
【0039】温度が60℃でL-アスパラギン酸アンモニウム水溶液のpHは8.48であった。L-アスパラギン酸アンモニウム水溶液に試薬特級フマル酸の粉末を徐々に添加していくとpHは下がっていき、フマル酸14.0g（フマル酸/L-アスパラギン酸アンモニウムのASP換算値=0.40倍モル）を添加したところでpHが4.45となった。ここで、食品添加物用ASP0.5gを種晶として添加し、ASPの晶析を開始した。

【0040】ここでASPは徐々に析出し、それに伴い、pHが徐々に増加した。約30分間放置すると、pHは4.70で安定した（ $\Delta pH=0.25$ ）。さらにフマル酸を、 $\Delta pH \leq 0.25$ となるように徐々に添加していき、最終的にトータルとしてフマル酸20.9g（フマル酸/L-アスパラギン酸アンモニウムのASP換算値=0.6倍モル）を添加した。その後約30分間放置したところ、pHは4.60で安定した。

【0041】スラリーはさらに一時間かけ30℃まで冷却し、さらに30分間30℃で保温した。最終的に得られたスラリーは、ヌッチェで固液分離し、さらに蒸留水100mLでリンス、減圧下、約60℃で乾燥したところ、23.5gの白色固体を得た。得られた固体は、ASPが99.6重量%、フマル酸0.34重量%、NH₄⁺0.05重量%を含んでいた。ASP回収率は、59%であった。

【0042】〔実施例3〕参考例1で調整したASPアンモニウム水溶液200mLを、邪魔板、攪拌機、温度計、pH電極を予め設置した容量300mLの外部ジャケット付きセパラブルフラスコ内に仕込み、ジャケットに温水を流し、攪拌下、内温を60℃に保温した。温度が60℃でL-アスパラギン酸アンモニウム水溶液のpHは8.48であった。

【0043】L-アスパラギン酸アンモニウム水溶液に試薬特級フマル酸の粉末を徐々に添加していくとpHは下がっていき、フマル酸15.7g（フマル酸/L-アスパラギン酸アンモニウムのASP換算値=0.45倍モル）を添加したところでpHが4.30となった。ここで、食品添加物用ASP0.5gを種晶として添加し、ASPの晶析を開始した。

【0044】ここでASPは徐々に析出し、それに伴い、pHが徐々に増加した。約30分間放置すると、pHは4.65で安定した（ $\Delta pH=0.35$ ）。さらにフマル酸を、 $\Delta pH \leq 0.35$ となるように徐々に添加していき、最終的にトータルとしてフマル酸20.9g（フマル酸/L-アスパラギン酸アンモニウムのASP換算値=0.6倍モル）を添加した。その後約30分間放置したところ、pHは4.60で安定した。

【0045】スラリーはさらに一時間かけ30℃まで冷却し、さらに30分間30℃で保温した。最終的に得られたスラリーは、ヌッチェで固液分離し、さらに蒸留水100mLでリンス、減圧下、約60℃で乾燥したところ、23.9gの白色固体を得た。得られた固体は、ASPが99.5重量%、フマル酸0.38重量%、NH₄⁺0.06重量%を含んでいた。ASP回収率は、60%であった。

【0046】〔比較例1〕参考例1で調整したL-アスパラギン酸アンモニウム水溶液200mLを、邪魔板、攪拌機、温度計、pH電極を予め設置した容量300mLの外部ジャケット付きセパラブルフラスコ内に仕込み、ジャケットに温水を流し、攪拌下、内温を60℃に保温した。

【0047】温度が60℃でL-アスパラギン酸アンモニウム水溶液のpHは8.48であった。L-アスパラギン酸アンモニウム水溶液に試薬特級フマル酸の粉末を徐々に添加していくとpHは下がっていき、フマル酸17.5g（フマル酸/L-アスパラギン酸アンモニウムのASP換算値=0.50倍モル）を添加したところでpHが4.20となった。

【0048】ここで、食品添加物用ASP0.5gを種晶として添加し、ASPの晶析を開始した。ここでASPは徐々に析出し、それに伴い、pHが徐々に増加した。約30分間放置すると、pHは4.65で安定した（ $\Delta pH=0.45$ ）。さらにフマル酸を、 $\Delta pH \leq 0.45$ となるように徐々に添加していき、最終的にトータルとしてフマル酸20.9g（フマル酸/L-アスパラギン酸アンモニウムのASP換算値=0.6倍モル）を添加した。その後約30分間放置したところ、pHは4.60で安定した。

【0049】スラリーはさらに一時間かけ30℃まで冷却し、さらに30分間30℃で保温した。最終的に得られたスラリーは、ヌッチェで固液分離し、さらに蒸留水100mLでリンス、減圧下、約60℃で乾燥したところ、24.5gの白色固体を得た。得られた固体は、ASPが99.2重量%、フマル酸0.65重量%、NH₄⁺0.10重量%を含んでいた。ASP回収率は、61%であった。

【0050】〔実施例4〕参考例1で調整したL-アスパラギン酸アンモニウム水溶液30Lを、邪魔板、攪拌機、温度計、pH電極を予め設置した容量40Lの外部

特開平11-217359

(7)

12

11
ジャケット付きセパラブルフラスコ内に仕込み、ジャケットに温水を流し、攪拌下、内温を60℃に保温した。温度が60℃でL-アスパラギン酸アンモニウム水溶液のpHは8.48であった。

【0051】L-アスパラギン酸アンモニウム水溶液に食品添加物用フマル酸の粉末を徐々に添加していくとpHは下がっていき、フマル酸2.09kg（フマル酸/L-アスパラギン酸アンモニウムのASP換算値=0.40倍モル）を添加したところでpHが4.45となった。ここで、食品添加物用ASP75gを種晶として添加し、ASPの晶析を開始した。

【0052】ここでASPは徐々に析出し、それに伴い、pHが徐々に増加した。約30分間放置すると、pHは4.70で安定した（ $\Delta pH=0.25$ ）。さらにフマル酸を、 $\Delta pH \leq 0.25$ となるように徐々に添加していき、最終的にトータルとしてフマル酸3.14kg（フマル酸/L-アスパラギン酸アンモニウムのASP換算値=0.6倍モル）を添加した。その後約30分間放置したところ、pHは4.60で安定した。

【0053】スラリーはさらに一時間かけ30℃まで冷却し、さらに30分間30℃で保温した。最終的に得られたスラリーは、遠心分離器で固液分離し、さらに蒸留水15Lでリンス、流動乾燥機で乾燥したところ、3.30kgの白色固体を得た。得られた固体は、ASPが99.5重量%、フマル酸0.36重量%、 NH_4^+ 0.06重量%を含んでいた。ASP回収率は、5%であった。

【0054】【実施例5】参考例1で調整したL-アスパラギン酸アンモニウム水溶液を、攪拌機、邪魔板およびドラフトチューブを持つ5Lジャケット付きセパラブルフラスコ（フラスコ1）に3L仕込み、ジャケットに温水を流し、攪拌下、内温を80℃に保温した。

【0055】液がフラスコ1内を循環するように攪拌しながら、L-アスパラギン酸アンモニウム水溶液を3000mL/hrで、また粉末フマル酸を314g/hrで連続添加するとともに、フラスコ1内液量が3Lとなるよう、フラスコ1からスラリーポンプを用い、連続的にスラリーを抜き出した。抜き出したスラリーは、予め3Lの水を仕込み、30℃で保温された邪魔板およびドラフトチューブをもつ5Lセパラブルフラスコ（フラスコ2）に連続添加した。フラスコ2は、冷水を流すことにより30℃で保温し、また内液量が3L一定となるよう、スラリーポンプを用い連続的にスラリーを抜き出した。

【0056】約7時間連続運転を続けた後、フラスコ1からサンプリングしたスラリーを、攪拌下80℃で保温したまま約30分放置したところ、pHが4.35から4.40まで上昇し、安定した（ $\Delta pH=0.05$ ）。同様にフラスコ2から抜き出したスラリーを、攪拌下30℃で保温したまま、約30分放置したところ、pHが

4.70から4.72まで上昇し、安定した（ $\Delta pH=0.02$ ）。

【0057】さらにフラスコ2から連続的に抜き出したスラリーを約15分サンプリングし、ヌッチェで固液分離し、さらに400mLでリンスした。スラリーはヌッチェで固液分離し、さらに400mLでリンスした。得られたウェットケーキは、減圧下、約60℃で乾燥したところ、90.0gの白色固体を得た。得られた固体は、ASPが99.7重量%、フマル酸0.24重量%、 NH_4^+ 0.04重量%を含んでいた。ASP回収率は、61%であった。

【0058】【実施例6】参考例1で調整したL-アスパラギン酸アンモニウム水溶液を、攪拌機、邪魔板およびドラフトチューブを持つ5Lジャケット付きセパラブルフラスコ（フラスコ1）に3L仕込み、ジャケットに温水を流し、攪拌下、内温を60℃に保温した。

【0059】液がフラスコ1内を循環するように攪拌しながら、L-アスパラギン酸アンモニウム水溶液を3000mL/hrで、また粉末フマル酸を314g/hrで連続添加するとともに、フラスコ1内液量が3Lとなるよう、フラスコ1からスラリーポンプを用い、連続的にスラリーを抜き出した。抜き出したスラリーは、予め3Lの水を仕込み、30℃で保温された邪魔板およびドラフトチューブをもつ5Lセパラブルフラスコ（フラスコ2）に連続添加した。フラスコ2は、冷水を流すことにより30℃で保温し、また内液量が3L一定となるよう、スラリーポンプを用い連続的にスラリーを抜き出した。

【0060】約7時間連続運転を続けた後、フラスコ1からサンプリングしたスラリーを、攪拌下60℃で保温したまま、約30分放置したところ、pHが4.53から4.60まで上昇し、安定した（ $\Delta pH=0.07$ ）。同様にフラスコ2から抜き出したスラリーを、攪拌下30℃で保温したまま、約30分放置したところ、pHが4.70から4.72まで上昇し、安定した（ $\Delta pH=0.02$ ）。

【0061】さらにフラスコ2から連続的に抜き出したスラリーを約15分サンプリングし、ヌッチェで固液分離し、さらに400mLでリンスした。得られたウェットケーキは、減圧下、約60℃で乾燥したところ、91.0gの白色固体を得た。得られた固体は、ASPが99.7重量%、フマル酸0.25重量%、 NH_4^+ 0.04重量%を含んでいた。ASP回収率は、61%であった。

【0062】【実施例7】参考例1で調整したL-アスパラギン酸アンモニウム水溶液を、攪拌機、邪魔板およびドラフトチューブを持つ5Lジャケット付きセパラブルフラスコ（フラスコ1）に3L仕込み、ジャケットに温水を流し、攪拌下、内温を30℃に保温した。

【0063】液がフラスコ1内を循環するように攪拌し

(8)

特開平11-217359

13

ながら、L-アスパラギン酸アンモニウム水溶液を3000mL/hrで、また粉末フマル酸を314g/hrで連続添加するとともに、フラスコ1内液量が3Lとなるよう、フラスコ1からスラリーポンプを用い、連続的にスラリーを抜き出した。約7時間連続運転を続けた後、フラスコ1からサンプリングしたスラリーを、攪拌下30℃で保温したまま、約30分放置したところ、pHが4.62から4.72まで上昇し、安定した($\Delta pH=0.10$)。

【0064】さらにフラスコから連続的に抜き出したスラリーを約15分サンプリングした。スラリーはスッチェで固液分離し、さらに400mLでリンスした。得られたウェットケーキは、減圧下、約60℃で乾燥したところ、92.0gの白色固体を得た。得られた固体は、ASPが99.6重量%、フマル酸0.31重量%、NH₄⁺ 0.05重量%を含んでいた。ASP回収率は、61%であった。

【0065】【実施例8】参考例1で調整したL-アスパラギン酸アンモニウム水溶液200mLを、邪魔板、攪拌機、温度計、pH電極を予め設置した容量300mLの外部ジャケット付きセパラブルフラスコ内に仕込み、ジャケットに温水を流し、攪拌下、内温を60℃に保温した。

【0066】温度が60℃でL-アスパラギン酸アンモニウム水溶液のpHは8.48であった。L-アスパラギン酸アンモニウム水溶液に試薬特級マレイン酸の粉末を徐々に添加していくとpHは下がっていき、マレイン酸17.4g(マレイン酸/L-アスパラギン酸アンモニウムのASP換算値=0.5倍モル)を添加したところでpHが4.38となった。

【0067】ここで、食品添加物用ASP0.5gを種晶として添加し、ASPの晶析を開始した。ここでASPは徐々に析出し、それに伴い、pHが徐々に増加した。約30分間放置すると、pHは4.68で安定した($\Delta pH=0.30$)。さらにマレイン酸を、 $\Delta pH \leq 0.30$ となるように徐々に添加していき、最終的にトータルとしてマレイン酸26.2g(マレイン酸/L-アスパラギン酸アンモニウムのASP換算値=0.75倍モル)を添加した。その後約30分間放置したところ、pHは4.57で安定した。

【0068】スラリーはさらに一時間かけ30℃まで冷却し、さらに30分間30℃で保温した。最終的に得られたスラリーは、スッチェで固液分離し、さらに蒸留水100mLでリンス、減圧下、約60℃で乾燥したところ、25.2gの白色固体を得た。得られた固体は、ASPが99.8重量%、マレイン酸0.06重量%、NH₄⁺ 0.02重量%を含んでいた。ASP回収率は、63%であった。

【0069】【比較例2】参考例1で調整したL-アスパラギン酸アンモニウム水溶液200mLを、邪魔板、

14

攪拌機、温度計、pH電極を予め設置した容量300mLの外部ジャケット付きセパラブルフラスコ内に仕込み、ジャケットに温水を流し、攪拌下、内温を60℃に保温した。

【0070】温度が60℃でL-アスパラギン酸アンモニウム水溶液のpHは8.48であった。L-アスパラギン酸アンモニウム水溶液に試薬特級マレイン酸の粉末を徐々に添加していくとpHは下がっていき、マレイン酸20.9g(マレイン酸/L-アスパラギン酸アンモニウムのASP換算値=0.6倍モル)を添加したところでpHが4.00となった。

【0071】ここで、食品添加物用ASP0.5gを種晶として添加し、ASPの晶析を開始した。ここでASPは徐々に析出し、それに伴い、pHが徐々に増加した。約30分間放置すると、pHは4.60で安定した($\Delta pH=0.60$)。さらにマレイン酸を、 $\Delta pH \leq 0.60$ となるように徐々に添加していき、最終的にトータルとしてマレイン酸26.2g(マレイン酸/L-アスパラギン酸アンモニウムのASP換算値=0.75倍モル)を添加した。その後約30分間放置したところ、pHは4.57で安定した。

【0072】スラリーはさらに一時間かけ30℃まで冷却し、さらに30分間30℃で保温した。最終的に得られたスラリーは、スッチェで固液分離し、さらに蒸留水100mLでリンス、減圧下、約60℃で乾燥したところ、25.2gの白色固体を得た。得られた固体は、ASPが99.5重量%、マレイン酸0.29重量%、NH₄⁺ 0.09重量%を含んでいた。ASP回収率は、63%であった。

【0073】【実施例9】参考例1で調整したL-アスパラギン酸アンモニウム水溶液200mLを、邪魔板、攪拌機、温度計、pH電極を予め設置した容量300mLの外部ジャケット付きセパラブルフラスコ内に仕込み、ジャケットに温水を流し、攪拌下、内温を60℃に保温した。温度が60℃でL-アスパラギン酸アンモニウム水溶液のpHは8.48であった。

【0074】L-アスパラギン酸アンモニウム水溶液に98%硫酸を徐々に添加していくとpHは下がっていき、硫酸7.5g(硫酸/L-アスパラギン酸アンモニウムのASP換算値=0.25倍モル)を添加したところでpHが4.40となった。ここで、食品添加物用ASP0.5gを種晶として添加し、ASPの晶析を開始した。ここでASPは徐々に析出し、それに伴い、pHが徐々に増加した。約30分間放置すると、pHは4.60で安定した($\Delta pH=0.20$)。

【0075】さらに硫酸を、 $\Delta pH \leq 0.20$ となるように徐々に添加していき、最終的に硫酸13.5g(硫酸/L-アスパラギン酸アンモニウムのASP換算値=0.45倍モル)を添加した。その後約30分間放置したところ、pHは4.60で安定した。スラリーはさら

(9)

特開平11-217359

15

に一時間かけ30℃まで冷却し、さらに30分間30℃で保温した。

【0076】最終的に得られたスラリーは、スッチェで固液分離し、さらに蒸留水100mLでリンス。減圧下、約60℃で乾燥したところ、24.0gの白色固体を得た。得られた固体は、ASPが99.8重量%、硫酸塩0.05重量%、 NH_4^+ 0.02重量%を含んでいた。ASP回収率は、60%であった。

【0077】【実施例10】参考例1で調整したL-アスパラギン酸アンモニウム水溶液200mLを、邪魔板、攪拌機、温度計、pH電極を予め設置した容量300mLの外部ジャケット付きセパラブルフラスコ内に仕込み、ジャケットに温水を流し、攪拌下、内温を60℃に保温した。温度が60℃でL-アスパラギン酸アンモニウム水溶液のpHは8.48であった。L-アスパラギン酸アンモニウム水溶液に試薬特級マレイン酸の粉末を徐々に添加していくとpHは下がっていき、マレイン酸18.8g（マレイン酸/L-アスパラギン酸アンモニウムのASP換算値=0.54倍モル）を添加したところpHが4.28となった。

【0078】ここで、食品添加物用ASP0.5gを極品として添加し、ASPの晶析を開始した。ここでASPは徐々に析出し、それに伴い、pHが徐々に増加した。約30分間放置すると、pHは4.65で安定した（ $\Delta\text{pH}=0.37$ ）。さらにマレイン酸を、 $\Delta\text{pH}\leq 0.37$ となるように徐々に添加していき、最終的にマレイン酸26.2g（マレイン酸/L-アスパラギン酸アンモニウムのASP換算値=0.75倍モル）を添加した。その後約30分間放置したところ、pHは4.57で安定した。スラリーはさらに一時間かけ30℃まで冷却し、さらに30分間30℃で保温した。最終的に得られたスラリーは、スッチェで固液分離し、さらに蒸留水100mLでリンス、減圧下、約60℃で乾燥したところ、25.2gの白色固体を得た。得られた固体は、ASPが99.8重量%、マレイン酸0.08重量%、 NH_4^+ 0.03重量%を含んでいた。ASP回収率は、63%であった。

【0079】【比較例3】参考例1で調整したL-アスパラギン酸アンモニウム水溶液200mLを、邪魔板、攪拌機、温度計、pH電極を予め設置した容量300mLの外部ジャケット付きセパラブルフラスコ内に仕込み、ジャケットに温水を流し、攪拌下、内温を60℃に保温した。温度が60℃でL-アスパラギン酸アンモニウム水溶液のpHは8.48であった。L-アスパラギン酸アンモニウム水溶液に試薬特級マレイン酸の粉末を徐々に添加していくとpHは下がっていき、マレイン酸19.9g（マレイン酸/L-アスパラギン酸アンモニウムのASPの換算値=0.57倍モル）を添加したところpHが4.12となった。

【0080】ここで、食品添加物用ASP0.5gを極

16

品として添加し、ASPの晶析を開始した。ここでASPは徐々に析出し、それに伴い、pHが徐々に増加した。約30分間放置すると、pHは4.62で安定した（ $\Delta\text{pH}=0.50$ ）。さらにマレイン酸を、 $\Delta\text{pH}\leq 0.50$ となるように徐々に添加していき、最終的にマレイン酸26.2g（マレイン酸/L-アスパラギン酸アンモニウムのASP換算値=0.75倍モル）を添加した。その後約30分間放置したところ、pHは4.57で安定した。スラリーはさらに一時間かけ30℃まで冷却し、さらに30分間30℃で保温した。最終的に得られたスラリーは、スッチェで固液分離し、さらに蒸留水100mLでリンス、減圧下、約60℃で乾燥したところ、25.2gの白色固体を得た。得られた固体は、ASPが99.7重量%、マレイン酸0.19重量%、 NH_4^+ 0.06重量%を含んでいた。ASP回収率は、63%であった。

【0081】【実施例11】参考例1で調整したL-アスパラギン酸アンモニウム水溶液を、攪拌機、邪魔板およびドラフトチューブを持つ5Lジャケット付きセパラブルフラスコ（フラスコ1）に3L仕込み、ジャケットに温水を流し、攪拌下、内温を60℃に保温した。液がフラスコ1内を循環するように攪拌しながら、L-アスパラギン酸アンモニウム水溶液を2300mL/hrで、また40重量%マレイン酸水溶液を752g/hrで連続添加するとともに、フラスコ1内液量が3Lとなるよう、フラスコ1からスラリーポンプを用い、連続的にスラリーを抜き出した。

【0082】抜き出したスラリーは、予め3Lの水を仕込み、30℃で保温された邪魔板およびドラフトチューブをもつ5Lセパラブルフラスコ（フラスコ2）に連続添加した。フラスコ2は、冷水を流すことにより30℃で保温し、また内液量が3L一定となるよう、スラリーポンプを用い連続的にスラリーを抜き出した。約7時間連続運転を続けた後、フラスコ1からサンプリングしたスラリーを、攪拌下60℃で保温したまま、約30分間放置したところ、pHが4.52から4.57まで上昇し、安定した（ $\Delta\text{pH}=0.05$ ）。同様にフラスコ2から抜き出したスラリーを、攪拌下30℃で保温したまま、約30分間放置したところ、pHが4.68から4.70まで上昇し、安定した（ $\Delta\text{pH}=0.02$ ）。

【0083】さらにフラスコ2から連続的に抜き出したスラリーを約15分サンプリングし、スッチェで固液分離し、さらに400mLでリンスした。得られたウェットケーキは、減圧下、約60℃で乾燥したところ、63.3gの白色固体を得た。得られた固体は、ASPが99.9重量%、マレイン酸0.03重量%、 NH_4^+ 0.01重量%を含んでいた。ASP回収率は、55%であった。上記実施例及び比較例の結果を下記第1表に示す。

【0084】

(10)

特開平11-217359

17

18

【表1】

第1表

	実施例1	実施例2	実施例3	実施例4	実施例5	実施例6	実施例7
品析槽スケール	300mL	300mL	300mL	40L	3L	3L	3L
酸析剤	フマル酸	フマル酸	フマル酸	フマル酸	フマル酸	フマル酸	フマル酸
品析方法	固分	固分	固分	固分	連続	連続	連続
品析温度 [°C]	60	60	60	60	80	60	30
冷却温度 [°C]	80	80	80	80	80	80	80
酸析剤/ASP [M/M]	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6
ΔpH	0.10	0.25	0.35	0.25	0.05	0.07	0.10
ASP回収率 [%]	60	55	60	55	51	61	61
酸 or SO ₄ ²⁻ 含量 [wtppm]	2600	3400	3800	3600	2400	2500	3200
NH ₄ ⁺ 含量 [wtppm]	400	520	580	560	380	400	500

【0085】

* * 【表2】

第1表 (つづき)

	比較例1	実施例8	比較例2	実施例9	実施例10	比較例3	実施例11
品析槽スケール	300mL	300mL	300mL	300mL	300mL	300mL	3L
酸析剤	フマル酸	マレイン酸	マレイン酸	硫酸	マレイン酸	マレイン酸	マレイン酸
品析方法	固分	固分	固分	固分	固分	固分	連続
品析温度 [°C]	80	60	60	60	60	60	60
冷却温度 [°C]	80	80	80	80	80	80	80
酸析剤/ASP [M/M]	0.6	0.75	0.75	0.45	0.75	0.75	0.57
ΔpH	0.45	0.30	0.60	0.20	0.37	0.50	0.07
ASP回収率 [%]	61	63	63	60	63	63	56
酸 or SO ₄ ²⁻ 含量 [wtppm]	6500	640	2900	540	840	1900	320
NH ₄ ⁺ 含量 [wtppm]	1000	200	900	200	260	580	100

【0086】

【発明の効果】本発明によれば、L-アスパラギン酸アンモニウム水溶液と酸析剤からL-アスパラギン酸を晶析する方法において、L-アスパラギン酸過飽和度の指標であるΔpHを0.4以下に行なうことで、L-ア

スパラギン酸晶析速度をコントロールし、不純物の取込が小さい高純度のL-アスパラギン酸を効率的に得るとともに、高純度のL-アスパラギン酸製品を再現性よく得ることができる。